U N I V E R S I T E P A R I S - S U D

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E K R E M L I N - B I C E T R E

née 1972 74 N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Nadine SPIRA, née JOB

Ancienne externe des Hôpitaux de Paris

Née le 10 Mai 1944 à Hargeville (78)

Présentée et soutenue publiquement le :

1972

A P P O R T D ' U N E E N Q U E T E E P I D E M I O L O G I Q U E A L ' E T U D E D U R O L E T E R A T O G E N E D E S H O R M O N E S E N C L I N I Q U E H U M A I N E

Président : M. Alexandre MINKOWSKI , Professeur

UNIVERSITE PARIS - SUD

FACULTE DE MEDECINE DE KREMLIN - BICETRE

Année 197 N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Nadine SPIRA, née JOB

Ancienne externe des Hôpitaux de Paris

Née le 10 Mai 1944 à Hargeville (78)

Présentée et soutenue publiquement le :

APPORT D'UNE ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE A L'ETUDE DU ROLE TERATOGENE DES HORMONES EN CLINIQUE HUMAINE

Président : M. Alexandre MINKOWSKI , Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur A. MINKOWSKI

qui m'a fait l'honneur de bien vouloir présider cette thèse. Je tiens à lui exprimer ici ma profonde reconnaissance.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552727_0011

A Madame le Docteur C. RUMEAU - ROUQUETTE

qui m'a inspiré ce travail et guidée dans sa réalisation. Je lui exprime ici ma plus vive gratitude.

A Monsieur le Professeur D. SCHWARTZ

qui a bien voulu m'accueillir dans son Unité.

En remerciement de son enseignement.

A Monsieur G. HUEL

A Madame le Docteur J. GOUJARD

A Madame le Docteur C. ETIENNE

que je tiens à remercier ici pour leur précieuse collaboration.

A Madame J. BORDENAVE

qui m'a apporté avec bonne humeur sa précieuse collaboration technique.

P L A N

I - INTRODUCTION .... p 1

II - DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES .... p 4

A - LES HORMONES SEXUELLES .... p 5

1 - Les androgènes .... p 5

2 - Les progestines de synthèse .... p 6

a) à visée thérapeutique .... p 6

b) à visée anticonceptionnelle .... p 7

c) comme test de grossesse .... p 8

3 - Les oestrogènes .... p 9

4 - Progestérone et progestatifs non dérivés de la testostérone .... p 11

a) progestérone .... p 11

b) rétroprogestérone .... p 11

c) caproate d'hydroxyprogestérone .... p 11

d) médroxyprogestérone .... p 12

e) acétate de chlormadinone .... p 13

5 - Les inducteurs de l'ovulation .... p 13

B - LES AUTRES HORMONES .... p 14

1 - La cortisone .... p 14

2 - L'hormone thyroïdienne .... p 15

III - ENQUETE DE L' I. N. S. E. R. M. .... p 16

A - MATERIEL ET METHODES .... p 17

B - RESULTATS .... p 21

1 - Résultats globaux .... p 21

2 - Résultats détaillés .... p 22

a) <u>Hormones sexuelles</u> .... p 22

α) Etudes des progestatifs .... p 22

α1 - Progestérone .... p 22

α2 - Progestatifs dérivés de la progestérone . p 24

α3 - Progestatifs non dérivés de la progestérone p 26

β) Etude des oestrogènes .... p 27

β1 - Oestrogènes naturels .... p 27

β2 - Oestrogènes de synthèse .... p 29

γ) Etude des oestro-progestatifs .... p 30

γ1 - Oestro-progestatifs dérivés de la progestérone .... p 30

γ2 - Oestro-progestatifs non dérivés de la progestérone .... p 31

δ) Etude des androgènes .... p 33

ε) Etude de l'ensemble des hormones prises à titre thérapeutique .... p 34

b) <u>Corticoïdes</u> .... p 36

C - DISCUSSION .... p 37

1 - Sur la valeur de l'interrogatoire .... p 38

2 - Sur des aspects statistiques .... p 39

IV - CONCLUSION .... p 42

I - INTRODUCTION

Depuis la découverte du rôle tératogène du virus rubéolique en 1941 et le drame de la thalidomide en 1961, de nombreuses études plus expérimentales que cliniques, ont été entreprises dans le monde entier afin d'essayer de découvrir des médicaments tératogènes et d'appliquer ensuite une prévention efficace. En clinique humaine, plusieurs pays ont entrepris des études sur l'épidémiologie des malformations congénitales. Nous citerons ici des études de type prospectif qui s'avèrent être la meilleure méthode pour déterminer le rôle des facteurs exogènes dans l'étiologie des malformations.

Aux ETATS-UNIS deux enquêtes de ce type se déroulent actuellement : l'une commencée depuis 1959 est organisée par le "Collaborative Study on Cerebral Palsy and other Neurological and Sensory Disorders of Infancy and Childhood" et vise à établir une relation entre l'histoire de la grossesse et la présence d'anomalies nerveuses chez l'enfant, sur un total de 50 000 grossesses ; l'autre, qui a débuté en 1960, est organisée dans le cadre des "Child Health and Development Studies" et se déroule en Californie (Berkeley) sur 20 000 grossesses.

En ALLEMAGNE DE L'OUEST, l'enquête entreprise en 1964, s'étend à 17 maternités et cliniques pédiatriques et à un nombre à peu près égal de laboratoires.

Dans le ROYAUME-UNI, deux enquêtes prospectives sont en cours : à Liverpool, des études sur le rôle tératogène des médicaments sont effectuées à partir d'ordonnances transmises aux Services de Santé ; à Birmingham, le "College of General Practitionners" a mis au point une enquête, grâce à la collaboration d'une centaine de praticiens.

En SUEDE, une enquête a été organisée en 1953 dans toutes les consultations prénatales de la ville de Göteborg ; à Malmoë une autre étude, en cours depuis 1963, diffère des précédentes puisque la femme remplit elle-même le questionnaire chez elle et qu'un examen anatomopathologique systématique est pratiqué pour tous les produits d'avortement et les enfants décédés in-utéro ou à la naissance.

Au DANEMARK, à Copenhague, une enquête est effectuée dans une Section de la maternité principale de la ville où sont surtout hospitalisées des femmes célibataires ou ayant eu une grossesse antérieure pathologique.

En FRANCE, l'I.N.S.E.R.M. a entrepris dans le cadre de ses recherches épidémiologiques une enquête étiologique prospective sur les malformations congénitales dont nous décrirons le matériel et les méthodes plus loin. Nous participons actuellement à son exploitation et nous avons plus particulièrement étudié le rôle tératogène des hormones sur 9 566 grossesses.

Après avoir fait une revue bibliographique sur ce sujet, nous exposerons nos premiers résultats.

II - DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES

Pour nous donner un plan directeur dans cette recherche nous avons d'abord fait une étude bibliographique. Bien que la plupart des articles traitent de l'expérimentation animale, nous indiquerons essentiellement ceux qui concernent la clinique humaine, car les résultats de l'expérimentation animale sont difficilement extropolables à l'espèce humaine, l'apparition et la nature des malformations étant souvent complétement différentes selon les espèces animales, selon même, les animaux dans une même portée et bien plus encore entre l'animal et la femme. Il faut ajouter enfin que les doses expérimentales ne sont en général pas comparables aux doses utilisées en thérapeutique humaine. Tout au plus les résultats expérimentaux doivent guider les recherches en clinique humaine.

A - LES HORMONES SEXUELLES

Nous étudierons en premier lieu les androgènes et les progestatifs de synthèse : pris à titre thérapeutique, à titre anticonceptionnel , en tant que test de grossesse (car ce sont les produits qui semblent le plus intéressants du point de vue tératogènique), puis les oestrogènes, la progestérone, les inducteurs de l'ovulation.

1 - Les androgènes

LOEWE-LYON et SALAT (1970), dans une revue de la littérature, ont relevé 32 cas de virilisation en tout :

- Méthylandrosténédiol 15 cas
- Méthyltestostérone 12 cas
- Testostérone 2 cas
- Testostérone + méthyltesto. 3 cas

SERINGE en 1970, fait également une revue de la littérature et souligne que :

- l'importance de la virilisation dépend de la date d'institution du traitement ;

. entre la 6° et la 12° semaine de gestation : pseudo-hermaphrodisme féminin vrai, avec soudure des bourrelets génitaux, aspect péniforme du clitoris. Plus tard, hypertrophie clitoridienne isolée, la vulve restant normale.

- par contre aucune forme de virilisation n'est l'apanage d'un androgène.

- les doses responsables sont très variables :

au total : 600 mg à 2 g pour la méthyltestostérone

450 mg à 3 g pour le méthylandrosténédiol.

TUCHMANN-DUPLESSIS (1968) dans un rapport sur les dangers pour le produit de conception de médicaments administrés à la femme enceinte, cite ZANDER qui dès 1953 avait signalé que d'importantes doses de testostérone après le 6ème mois peuvent entraîner une forte masculinisation avec aspect scrotal des grandes lèvres.

2 - Les progestines de synthèse (dérivées de la testostérone, voir classification des progestatifs en Annexe I, groupes I et II).

a) - A visée thérapeutique (pour maintenir la gestation)

Ce sont elles qui sont responsables du plus grand nombre de cas de pseudo-hermaphrodisme féminin.

Il s'agit des dérivés de la testostérone (éthistérone) et de ceux des 19 Norstéroïdes.

A la suite de WILKINS (1959), de très nombreuses observations de masculinisation par ces produits ont été rapportées : LOEWE-LYON et SALAT (1970) en ont relevé 143.

Cependant, MERGER et COHEN, dans un rapport en Octobre 1967 sur les "indications et contre-indications thérapeutiques des progestagènes" citent GRANT (1959) qui "a étudié 175 femmes ayant des avortements à répétition dans leurs

antécédents. 100 cas ont été traités en phase lutéale du cycle par la noréthistérone (Norluten) : 79 sont devenues enceintes avec 84 p 100 d'accouchements à terme. 109 ont été traitées après le début de la grossesse par une association de noréthistérone et de caproate d'hydroxyprogestérone (Progestérone Retard - Norluten) avec 71 p 100 de succès. Les doses utilisées ont été de 10 mg par jour jusqu'à la 28ème semaine. L'auteur ne signale aucune malformation foetale".

Ces auteurs citent dans ce même rapport une étude de BORGLIN (1962), qui ayant traité avec l'allystrénol (norstéroïde) 106 cas de menace d'avortements a obtenu 70 % de grossesses à terme, et soulignent que l'allystrénol qui a été étudié expérimentalement chez l'animal en même temps que d'autres substances progestatives (VOKAER), a été retenu comme étant le meilleur gestagène tout en étant dépourvu de propriétés androgéniques. Ce produit n'est pas commercialisé en France

Comme pour les androgènes, l'importance de la virilisation dépend de la date d'institution du traitement.

En conclusion, il se dégage de la littérature que tous les cas de malformations relevés sont le résultat d'observations isolées et non d'enquêtes systématiques et que par conséquent il est difficile de porter une conclusion statistique. Pourtant, le nombre de malformations est grand par rapport à la consommation faible des produits étudiés, ce qui nous permet de penser que les androgènes et les progestatifs de synthèse à visée thérapeutique présentent sans doute un risque pour le foetus.

b) - A visée anticonceptionnelle

Il s'agit d'associations oestro-progestatives, dont les progestagènes sont des 19 Norstéroïdes.

La survenue d'une gestation dans ces conditions ne peut être que le fait d'un oubli momentané, puis reprise du traitement dans l'ignorance de la grossesse. Tous les auteurs s'accordent pour dire que ces produits ne sont pas dangereux même dans les cas ci-dessus : la différenciation des organes géni-

taux externes ne commence qu'au début du 3ème mois et les doses de testostérone utilisées sont très faibles (TUCHMANN-DUPLESSIS 1968 - LAPLANE et G. JANET 1968).

Toutefois, citons deux observations :

- celle de ROUX (1970) qui dans une étude bibliographique sur les médications contraceptives cite le cas de la Noréthindrone dont l'effet virilisant en clinique humaine est reconnu à des doses variant de 10 à 40 mg/jour. Or elle existe actuellement en FRANCE, dans un contraceptif (Norquentiel*) à la dose de 5 mg. Cette dose quoique faible, n'est pas très éloignée des doses minimales reconnues virilisantes.
- Et celle de VOORHESS (1967) qui cite deux observations de masculinisation de foetus féminin avec l'ortho-Novum (Noréthindrone 10 mg ou 2 mg + Mestranol 60 mg ou 100 mg) produit non commercialisé en FRANCE, employé habituellement comme contraceptif, mais pris dans ces deux cas pour des métrorragies et pendant plusieurs mois.

c) - Tests de grossesse

Ce sont également des associations oestro-progestatives dont le progestatif est un dérivé de la Testostérone.

GAL, KIRMAN et STERN (1967), ont fait une étude rétrospective sur 100 femmes ayant donné naissance à des enfants atteints de méningomyelocèle ou d'hydrocéphalie. Un interrogatoire portant sur la grossesse actuelle et en particulier sur la prise de médicaments, a été pratiqué. Les mêmes renseignements ont été obtenus pour une série témoin de 100 femmes ayant donné naissance à des enfants normaux. 19 mères de malformés ont eu un test de grossesse dans les premières semaines, alors que ce test n'a été fait que 4 fois chez les mères des témoins. La différence est significative ($p < 0,01$).
Cette enquête porte sur des produits contenant 50 mg de Noréthistérone (dosage fort) ou 10 mg de Noréthistérone (dosage faible).
Les auteurs soulignent que certains contraceptifs ont une composition similaire, mais ils ne contiennent en général qu'entre 1 et 3 mg de Noréthistérone et ne sont pas pris en principe quand la femme est déjà enceinte.

3 - Les oestrogènes

La littérature portant sur un effet tératogène des oestrogènes est assez réduite.

. LOEWE-LYON et SALAT (1970) ont relevé dans la littérature 7 cas de virilisation (par un intermédiaire surrénalien) de foetus féminin, où seuls les oestrogènes avaient été utilisés : 3 cas avec le stilboestrol *, et 4 cas avec le distilbène * (diéthyl-stilboestrol). Les doses ont été variables (5 à 75 mg/jour), et la durée du traitement en général prolongée.

. En clinique humaine, BADER (1968) cite un cas d'action féminisante sur le foetus mâle : durant sa grossesse la mère avait reçu du diéthyl-stilboestrol à très fortes doses (alors qu'en embryologie expérimentale une action féminisante est démontrée sur le foetus mâle).

. Enfin, quelques rares observations cliniques signalent la possibilité d'autres malformations ne portant pas seulement sur la sphère génitale : malformations des membres inférieurs et anomalies cranio-faciales après traitement oestrogénique (SERMENT et RUF 1968), malformations du système nerveux central et de certaines viscères chez des enfants nés de mères qui avaient essayé de se faire avorter avec du diénoestrol.

Les travaux expériementaux sont plus nombreux et nous citerons en particulier le travail de GABRIEL-ROBEZ, ROHMER, CLAVERT, SCHVEEGANS (1972) qui ont démontré l'action tératogène (fentes palatines) et léthale du diéthyl-stilboestrol (distilbène *), l'importance de cette action étant proportionnelle à la dose administrée.

En fait ces anomalies sont des cas isolés : contrairement aux norstéroïdes les oestrogènes qui sont couramment utilisés en thérapeutique n'ont donné lieu qu'à très peu de cas de malformations ; la probabilité d'avoir un malformé après un traitement oestrogénique n'est certainement pas plus élevée que la probabilité à priori d'être malformé.

Mais toutefois, il faut souligner qu'il est difficile d'apprécier le rôle des oestrogènes du fait de leur association fréquente avec d'autres traitements hormonaux.

Enfin, et bien que ce ne soit pas exactement notre propos, il semble indispensable de mentionner les résultats récents concernant la liaison stilboestrol et cancer du vagin chez la femme jeune.

En 1971, HERBST et collaborateurs et GREENWALD et collaborateurs ont montré le rôle du stilboestrol dans l'apparition du cancer du vagin chez des jeunes filles de 20 ans dont les mères avaient été traitées pendant leur grossesse par ce produit.

Déjà en 1970 HERBST rapportait 8 cas d'adénocarcinome du vagin chez des jeunes filles anglaises âgées de 15 à 22 ans, sur une période de 4 ans. Sept de ces huit mères avaient été traitées par le diéthyl-stilboestrol (Distilbène*) pendant le premier trimestre de leur grossesse, alors que dans un groupe témoin aucune n'avait reçu ce traitement ($p < 0,00001$).

La différence entre les deux groupes était significative pour deux autres variables : davantage de métrorragies ($p < 0,05$) et d'avortements à la grossesse précédente ($p < 0,01$) chez les femmes traitées.

Cette première série de 7 cas excédait le nombre total de cas de la littérature mondiale jusqu'en 1945, rapportant une tumeur de ce type chez des jeunes filles de cet âge.

Une autre étude faite par GREENWALD confirme ces faits ajoutant 5 cas en plus. Ces 12 malades sont nées entre 1946 et 1953, début de la période à laquelle on donnait en ANGLETERRE du stilboestrol pour avortements répétés ou risque d'avortement.

Dans une récente communication à la F.D.A. HERBST a rapporté 15 cas supplémentaires, ce qui au total fait 27 cas connus. Des études plus poussées sur ce sujet doivent être faites.

Le stilboestrol est connu pour être carcinogène expérimentalement (MEISSNER, SOMMERS, SHERMAN - 1957).

HERBST avance comme hypothèse que ce produit augmenterait le risque de cancer vaginal : il commencerait le processus qui serait déclenché par la stimulation hormonale de la puberté.

Enfin, FOLKMAN (1971) souligne les effets possibles de résidus de stilboestrol dans la viande, puisqu'il sert à engraisser le bétail. Dans certains pays ce genre de nourriture est bannie, dans d'autres elle n'est utilisée que sur une très petite échelle.

Dans le cadre de notre enquête il serait éventuellement possible de suivre les filles des femmes ayant consommé du distilbène, afin de faire un bilan à l'âge critique.

4 - Progestérone et progestatifs non dérivés de la testostérone (groupes III et IV de l'annexe I).

a) <u>La Progestérone</u>

LOEWE-LYON et SALAT (1970) citent des cas anciens de virilisation mais à l'époque où la progestérone mal purifiée, n'était pas dénuée d'activité androgénique.

b) <u>La rétroprogestérone (Duphaston</u> *)

La plupart des auteurs s'accordent pour dire que ce produit n'a aucun pouvoir virilisant.

c) <u>Le caproate d'hydroxyprogestérone (progestérone-retard</u>)

REFENSTEIN (1958) traite pendant une période de 2 ans $\frac{1}{2}$, <u>82 femmes</u> pour avortements habituels par du caproate d'hydroxyprogestérone (3 injections de 75 mg par semaine, pendant 19 semaines à partir de la 5ème semaine de grossesse). Il observe une augmentation importante du pourcentage d'accouchements à terme et aucun effet secondaire sur le foetus.

Toutefois, si le caproate ne donne pas de virilisation, il peut d'après DILLON (1970) donner d'autres malformations : cet auteur a fait une étude prospective sur <u>32 femmes</u> traitées (de 1964 à 1969) pour avortements à répétition ou menace de fausse-couche par du caproate d'hydroxy P. 250 mg, débutant le plus tôt possible dans la grossesse et continuant jusqu'à la 24ème ou la 28ème semaine. Sur les 24 enfants nés, 7 étaient atteints de malformations majeures, c'est-à-dire à une fréquence très élevée. Aussi DILLON, suggère que ce produit, en supprimant les fausses-couches, augmente le nombre de malformés, et se demande s'il n'a pas servi à maintenir des oeufs

malformés au départ (les fausses-couches étant dues probablement à la malformation). Nous reproduisons ci-dessous un tableau de l'article de DILLON :

	Date naissance	Malformation	Sexe	P N	Devenir de l'enfant	Age mère	Parité	F C	médicament utilisé
1	Juin 1965	canal artériel	♂	2465	Dcd à 6 sem.	40	2	3	"Primolut dépot" 8° - 28° semaine
2	Août 1965	Spina bifida + hydrocéph.	♂	2325	Dcd le j. de sa naiss.	28	2	4	"Primolut dépot" 8° - 28° semaine
3	Août 1966	Anencéphalie + spina bifida	♂	1390	Mort-né	27	2	2	"Primolut dépot" 6° - 28° semaine
4	Octobre 66	Maladie fibro-kystique du pancréas	♂	4085	Vivant	26	1	2	"Primolut dépot" 6° - 28° semaine
5	Mai 1967	Cataracte unilatérale	♀	2440	Vivante	24	1	2	"Primolut dépot" 5° - 24° semaine
6	Août 1967	Tétralogie de Fallot	♀	2155	Vivante	25	0	1	"Primolut dépot" 6° - 24° semaine
7	Février 69	Canal artériel	♀	3405	Vivante	28	1	1	"Primolut dépot" 12° - 24° semaine

N.B. : . "Primolut" = Caproate d'hydroxy - progestérone 250 mg.

. Les femmes (6) et (7) ont eu une menace de fausse - couche pendant la grossesse étudiée.

. La femme (3) avait eu un anencéphale mort-né avant ses avortements.

d) - <u>La médroxyprogestérone</u> (Farlutal*)

Des réserves doivent être faites sur son emploi, car on a observé des hypertrophies clitoridiennes.

D'autre part, en expérimentation animale on a observé une masculinisation du foetus femelle.

e) - Acétate de chlormadinone

D'après les différents auteurs ce produit ne semble pas dangereux.
ROUX (1970) cite l'enquête rétrospective de HINES (1968), car c'est une statistique clinique importante, puisque cet auteur a étudié 131 grossesses survenues après l'oubli de la prise d'un contraceptif dont le progestatif est la chlormadinone (commercialisé en FRANCE sous le nom de "Aconcept" et contenant 3 mg de chlormadinone) : aucune anomalie n'est constatée, le pourcentage d'avortements est de 15 %, la seule particularité étant le pourcentage élevé de grossesses gémellaires : 5,3 % .

Enfin, MERGER et COHEN citent l'étude de GUEGUEN et JAYLE (1961) qui ont administré pour menace d'avortement du lutéran * (chlormadinone) à la dose de 10 à 15 mg/j à 59 femmes enceintes de la 3° à la 28° semaine et ont obtenu 51 accouchements à terme, 5 avortements, 3 accouchements prématurés avec 1 malformation.

5 - Les inducteurs de l'ovulation

En 1967, KOBAYASHI observe des malformations oculaires après traitement par le clomiphène (observation personnelle). En fait, les auteurs s'accordent pour dire que ces produits augmentent de façon considérable le taux des naissances multiples mais pas celui des malformations congénitales : HACK, BRISH, SERR ... étudient dans leur enquête (1970) 78 grossesses qui ont donné naissance à 122 enfant ou foetus. Il y a en effet 39,7 % de naissances multiples dont :

29,5 %	jumeaux	(23 paires)
6,4 %	triplés	(5 fois)
2,5 %	quadruplés	(2 fois)
1,3	sextuplés	(1 fois).

Alors que le taux de malformations dans cette population ne diffère pas significativement de celui d'une population normale (4 sur 122). Et il est intéressant de noter que 3 des 4 enfants malformés sont nés de mères qui ont eu

eu une hyper-stimulation sévère pendant le traitement.

Ces auteurs ont remarqué enfin que plus la durée de stérilité chez la mère est courte, plus il y a de naissances multiples.

Actuellement en FRANCE, des études sont en cours sur ces produits utilisés en cas d'avortements à répétition. L'attention est particulièrement attirée sur le problème des anomalies chromosomiques.

B - LES AUTRES HORMONES

1) - La Cortisone

Malgré les craintes suscitées par l'expérimentation animale (la cortisone entraîne chez la souris et la lapine des morts in-utéro, des avortements, des divisions palatines), on s'accorde pour dire que les hormones cortico-surrénales administrées à la femme enceinte n'augmentent pas le taux de malformations congénitales. Mais on peut par contre observer des insuffisances surrénales aigues chez le nouveau-né par atrophie surrénale (ROUQUES 1964).

L'enquête prospective de GUEGUEN en 1962, portant sur 33 femmes suivies à l'Ecole de Puériculture pour stérilité ou antécédents d'avortement et traitées par hydrocortisone (5 cas) ou Δ cortisone (28 cas) est la plus intéressante.

Les 33 enfants sont tous nés vivants et non malformés. GUEGUEN souligne que :

- le moment du traitement n'intervient pas puisqu'il a été institué à tous les stades de la grossesse,
- que dans 12 observations, le traitement a été institué pendant presque toute la grossesse : il n'y a donc pas de facteur durée,
- par contre, dans tous les cas la posologie est faible : jamais plus de 9 mg de Δ cortisone par jour durant 10 à 20 jours (posologie de départ) puis 3 à 5 mg par jour (posologie d'entretien). La posologie de l'hydrocortisone fut proportionnellement identique.

L'enquête ne permet donc pas de savoir quelles conséquences auraient sur le foetus une posologie plus élevée. Il pense que de fortes doses ne sont pas sans danger, les résultats expérimentaux devant inciter à la plus grande prudence.

Mais BADER (1968) cite deux observations de NEIMANN et HOHINGER où la mère fut soumise à un traitement prolongé et à fortes doses par des corticoïdes : l'enfant eut une insuffisance surrénale certaine, mais qui guérit sans séquelles après un traitement corticoïde de quelques semaines.

Pourtant SERMENT et RUF (1968) citent POPERT qui en 1962, se basant sur l'analyse de plusieurs centaines d'observations, trouve que la fréquence des fentes palatines est plus importante chez les enfants nés de mères traitées par la cortisone que chez les témoins ; ces mêmes auteurs réunissant 39 observations de corticothérapie en cours de grossesse dans leur service, ont trouvé deux malformations : 1 foetus sirénoïde et 1 transplantation vasculaire, survenues après corticothérapie du premier trimestre, plus 5 hypotrophiques à terme et 2 avortements.

2) - L'hormone thyroïdienne

N'entraine pas de malformations congénitales mais hypothyroïdie et goîtres congénitaux. On peut en particulier citer l'enquête de CARSWELL, KERR, HUTCHISON (1970), qui porte sur huit cas, où les auteurs soulignent que la durée de la thérapeutique et le dosage de l'hormone chez la mère, ne semblent pas être des facteurs déterminants dans le développement du goître.

III - E N Q U E T E D E L ' I. N. S. E. R. M.

A - MATERIEL ET METHODES

Ce travail a été fait dans le cadre de l'enquête sur l'étiologie des malformations congénitales menée par la Section Pédiatrie et l'Unité de Recherches Statistiques de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. L'organisation de cette enquête a été assurée par la collaboration de médecins - statisticiens , ma participation se situant au niveau de l'analyse. Il s'agit d'une enquête prospective au cours de laquelle 20 000 femmes ont été interrogées et examinées lors du premier trimestre de la grossesse entre 1963 et 1969, dans 11 maternités hospitalières à Paris. Il s'agit donc d'une population hospitalière, et dans ces conditions les résultats que nous allons présenter ne sauraient être généralisés, bien que l'utilisation d'une enquête prospective nous mette à l'abri de biais directs.

Les malformations présentes à la naissance et celles qui sont apparues au cours des premiers mois ont été enregistrées.

Les diverses phases de l'enquête se sont ainsi déroulées :

- Au cours du troisième mois de grossesse, un enquêteur-médecin ou étudiant en fin d'études, spécialement formé à l'I.N.S.E.R.M. et rémunéré par cet organisme - interrogeait les femmes sur la grossesse en cours, les grossesses antérieures et les antécédents généraux. L'interrogatoire portant sur la grossesse était très précis et détaillé, tant en ce qui concerne les symptômes que les médicaments. En outre, l'enquêteur relevait les données de l'examen clinique et demandait une prise de sang qui était répétée au 6° mois.

- Les caractéristiques de l'accouchement ont été relevées systématiquement et une troisième prise de sang réalisée au cordon.

- Après l'accouchement, un pédiatre-enquêteur recruté par l'I.N.S. E.R.M. examinait les enfants en collaboration avec le pédiatre de la maternité. Pour tous les accouchements n'ayant pas eu lieu à la maternité hospitalière une enquête spéciale a permis de déterminer la date et le lieu de l'accouchement.

- Une partie des enfants a fait l'objet d'une surveillance ultérieure réalisée en collaboration avec la Protection Maternelle et Infantile et avec les praticiens. Elle a d'abord été effectuée pour toutes les naissances ayant eu lieu chez les mères interrogées dans trois hôpitaux, afin de vérifier au cours de la première année le diagnostic porté à la naissance. Les premiers résultats ont montré qu'il suffisait de limiter cette contre - enquête aux enfants suspects d'anomalies à la naissance.

Il s'agit donc d'une enquête prospective, dont l'intérêt ici particulièrement évident, est de recueillir l'information avant que ne soit connue l'issue de la grossesse.

- Problème des perdues de vue

Les résultats que nous allons présenter portent sur une population de départ de 14 548 femmes. Parmi ces femmes interrogées, seulement 9 566 issues de grossesse sont actuellement connues et introduites dans l'ordinateur. Il y a donc pour l'instant 34 % de perdues de vue. Ce problème des perdues de vue est grave car on peut supposer que ces femmes diffèrent des autres et que toute une catégorie d'enfants nous échappent systématiquement, d'où l'introduction de biais (sélection selon les antécédents obstétricaux ou le déroulement de la grossesse en cours par exemple). Il s'est donc avéré nécessaire de faire des recherches complémentaires pour retrouver ces femmes qui soit ont avorté, soit n'ont pas accouché à l'hôpital où avait eu lieu l'interrogatoire, malgré l'assurance qu'elles en avaient donné au troisième mois, soit ont déménagé. Dans environ 10 % des cas aucun renseignement n'est obtenu et ces femmes sont définitivement perdues de vue.

Cette enquête complémentaire est donc en cours grâce à des renseignements fournis par des sources administratives d'une part, et d'autre part grâce à des visites à domicile. Nous espérons ainsi fortement diminuer le taux de perdues de vue.

- Définition des deux groupes : témoins et malformés

Nous avons donc travaillé pour la présente étude sur 9 566 cas dont nous avons exclu les enfants mort-nés ou présentant des anomalies mineures ou suspects de malformations. Soit 1 008 enfants que l'on ne pouvait inclure ni dans le groupe des malformés ni dans celui des témoins (il nous reste 8 558 cas). Nous avons relevé la présence de 171 enfants porteurs de malformations importantes à la naissance qui se répartissent ainsi :

- Enfants porteurs d'un seul type de malformation : 153 soit : 1,6 %

. Anomalies génétiques	22	-	0,23 %
. Anomalies du système nerveux	14	-	0,15 %
. Anomalies cardio-vasculaires	28	-	0,30 %
. Anomalies de l'appareil digestif	13	-	0,13 %
. Anomalies génito-urinaires	38	-	0,40 %
	(dont 30 hypospades)		
. Bec de lièvre et fissure palatine	12	-	0,12 %
. Autres anomalies	26	-	0,27 %

- Enfants polymalformés : 18 soit : 0,19 %.

Nous les avons comparé à un groupe témoin dont l'effectif est de 8 387 qui correspond aux enfants apparamment normaux.

- Analyse

Pour la présente étude, nous avons retenu uniquement les produits pris entre la date des dernières règles et la fin du troisième mois de la grossesse. Mais cette étude sur les médicaments a posé d'importants problèmes d'exploitation : réalisée sur l'ordinateur UNIVAC 1107 de l'I.N.S.E.R.M., l'exploitation de cette enquête nous posant certains problèmes d'ordre essentiellement "temps machine", nous avons créé un programme général d'analyse de ce type d'enquête. En effet le programme PASTIS (programme d'analyse statistique), facilement utilisable dans la plupart des enquêtes, s'est révélé ici insuffisamment maléable : le dossier mère de l'enquête comporte trois cartes "médicaments", toutes les trois indicées. Les médicaments pris pendant la grossesse (après les dernières règles), sont éparpillés dans ces trois cartes. Il a donc été nécessaire de regrouper ces variables. Alors qu'une précédente analyse avait nécessit la génération de plus de 300 variables, c'est-à-dire plusieurs heures d'ordinateur, notre programme a permis de dégrossir l'enquête en quelques minutes.
Les dossiers sont stockés sur bande et au fur et à mesure du déroulement de la bande ils sont triés et répartis en différents groupes de malformés ou témoins et suivant des classes de médicaments.

Pour l'étude des hormones, le programme procède de la façon suivante : pour chaque femme les variables "médicaments" et les variables "malformations" sont mises en mémoire, puis le programme recherche la classe correspondant à tel médicament et à telle malformation.
L'organigramme non détaillé de ce programme, réalisé par G. HUEL, est indiqué en annexe II à titre d'exemple.
Nous comparons ensuite les taux d'enfants malformés chez les femmes ayant ou non pris le médicament considéré, en faisant un test du Chi 2 avec un risque α (risque de déclarer un médicament tératogène alors u'il ne l'est pas) égal à 5 p 100, et un risque β (qui consiste à laisser échapper un médicament tératogène) inconnu. Cependant, une étude actuellement en cours essaye d'évaluer ce risque.

B - RESULTATS

1 - RESULTATS GLOBAUX

Les résultats globaux sont reproduits en annexe III dans un tableau de contingence à double entrée (chaque grande famille d'hormone / chaque type de malformation). Il est bien évident que la colonne "total des malformations" n'est indiquée que pour mémoire, et que seule la colonne "total des malformés" est intéressante dans une étude sur la consommation médicamenteuse. Il ressort de ce tableau que : 1) - 16,7 % des témoins et 16,3 % des malformés ont consommé une hormone. La similitude de ces deux pourcentages nous permet de penser que la consommation hormonale en général au cours du premier trimestre de la grossesse n'est pas dangereuse pour le foetus. C'est un résultat négatif important.

2) - Les tests de grossesse représentent près de 63 % de la consommation hormonale totale parmi les témoins, ce qui veut dire que la prescription de <u>traitements</u> hormonaux est peu fréquente au premier trimestre et que comme nous le verrons il sera très difficile de conclure sur des effectifs si petits.

3) - Parmi toutes les malformations, le groupe becs-de-lièvre - fentes palatines appelle à une étude plus détaillée que nous reprendrons plus loin.

4) - La signification à 5 % trouvée pour le groupe des microcéphalies, n'est je pense pas à prendre en compte, ce groupe

étant trop hétérogène (plusieurs d'entre elles pouvant être d'origine génétique ou infectieuse).

2 - RESULTATS DETAILLES

Nous détaillerons les hormones sexuelles et les corticoïdes, les autres hormones ayant été trop rarement consommées. La stratégie de l'analyse est assez difficile à définir car la même femme peut avoir pris plusieurs produits. C'est pourquoi dans un premier temps, nous indiquerons pour chaque spécialité, le nombre de mères de témoins et le nombre de mères de malformés ayant consommé le médicament. Nous ferons ensuite une synthèse en résumant les cas les plus intéressants.

Les conclusions que nous serons amenés à tirer de nos résultats, doivent être interprêtés dans le cadre d'une enquête d'observation qui ne permet pas d'affirmer qu'un médicament est "tératogène" mais qu'il est "suspect", si l'on observe une fréquence plus élevée de malformés lorsqu'il est consommé.

a) HORMONES SEXUELLES

α Etude des progestatifs

Nous les avons classés en trois groupes qui diffèrent par leur risque tératogène :

- α 1 - progestérone
- α 2 - progestatifs dérivés de la progestérone
- α 3 - progestatifs non dérivés de la progestérone (éthistérone et 19 norstéroïdes)

α1) Progestérone

Tableau 1 - PROGESTERONE

	Témoins	Malformés
Pas d'hormones	6 980	143
Progestérone :	92	2
Progestérone *	31	0
Lutocycline * (Ampoules)	6	1
Lutogyl * (Ampoules)	35	1
Proluton * (Ampoules)	17	0
Vit. E progestérone *	15	0

La première ligne du tableau 1 indique le nombre de femmes n'ayant pris aucune hormone (7 123) ; ce chiffre nous servira de référence dans tous les tableaux. On compte, parmi elles 6 980 témoins et 143 malformés, soit un taux de malformés parmi les femmes qui n'ont pas consommé d'hormones égal à 2 p 100.
La deuxième ligne indique le nombre de femmes ayant eu des injections de progestérone. On en compte 94 dont 2 ont mis au monde un enfant malformé soit 2,1 p 1'
Ce taux ne diffère pas du précédent.
Les lignes suivantes indiquent les effectifs pour chaque spécialité de progestérone. Les mères des malformés ont pris l'une de la Lutocycline *, l'autre du Lutogyl *.

- Le premier enfant, est porteur d'une fente palatine ; il est né d'une mère primigeste, dont la grossesse s'est déroulée normalement hormis les signes sympathiques habituels. Cette femme souffre habituellement de troubles des règles, ce qui a motivé en début de grossesse, un traitement par de la Lutocycline * à 7 jours de grossesse (1 injection), de l'Ethinyl-oestradiol * pendant 10 jours (7ème au 17ème jour de grossesse) et du Distilbène * à 1 mois de grossesse (1 comprimé par jour pendant 6 jours).
On voit que la Lutocycline * qui nous intéresse ici, prise très tôt dans la grossesse, n'a probablement joué aucun rôle dans l'apparition de cette malformation qui se constitue tardivement.

- Le deuxième enfant est un microcéphale, 5ème enfant d'une fratrie où l'on compte déjà 2 microcéphales (1 garçon et 1 fille). Pendant la grossesse actuelle, on a noté outre des signes sympathiques, une pollakiurie, des hémorroïdes, des pertes blanches, des métrorragies à une semaine de grossesse, et surtout, le séro-diagnostic de toxoplasmose pratiqué à 1 mois ½ de grossesse en raison des antécédents s'est révélé positif. Outre un traitement pour sa toxoplasmose, la femme a reçu le traitement hormonal suivant : Lutogyl I.M. à 1 mois ½ de grossesse, de la Progestérone - retard * et du Distilbène * à la même époque, puis de nouveau du Lutogyl * et de la Progestérone - retard * à 2 mois de grossesse.

Ce tableau clinique très chargé n'est guère en faveur d'une étiologie médicamenteuse relativement tardive par rapport à la formation de l'anomalie. Par contre on peut discuter de l'opportunité d'un traitement hormonal qui a pu maintenir une grossesse aussi menacée.

Ces résultats ne permettent pas de conclure à une relation progestérone - malformation. Notons toutefois que le nombre de femmes ayant pris de la progestérone est relativement faible en dépit de l'importance de notre population ; et dans ces conditions le risque de ne pas voir une différence qui existerait réellement est assez important. Ce point sera repris dans la discussion. Mais on peut remarquer que l'analyse clinique de ces deux cas, ainsi que la bibliographie (page 11) ne sont pas en faveur d'un rôle tératogène de la progestérone.

α 2) Progestatifs dérivés de la progestérone (à visée thérapeutique)

Tableau 2 - DERIVES DE LA PROGESTERONE

		Témoins	Malformés
Pas d'hormones		6 980	143
1 ou plusieurs progestatifs :		159	3
Dydrogestérone	Duphaston *	40	1
17 Hydroxy-heptylate de progestérone	Hydroxyprogestérone *	4	0
17 Hydroxy-caproate de progestérone	Progestérone - retard *	119	2
Acétate de chlormadinone	Lutéran *	8	0
Acétate de médroxy-progestérone	Farlutal *	0	0

Le tableau 2 rappelle la répartition des femmes n'ayant pas pris d'hormones et indique celle des femmes ayant consommé un ou plusieurs dérivés de la progestérone. On en compte 162, trois d'entre elles ont mis au monde un enfant malformé soit 1,8 %; ce taux ne diffère pas des 2 % observés chez les mères

n'ayant pas pris d'hormones. Les lignes suivantes indiquent la répartition des femmes pour chacun des dérivés. Les mères des malformés ont pris l'une du Duphaston * et les deux autres de la Progestérone - Retard *.

- Le premier enfant malformé est un hydrocéphale mort-né présentant en outre des pieds bots, des mains bottes, et une malformation du rachis. C'est le troisième enfant d'une fratrie qui comprend déjà un enfant atteint d'une imperforation anale. Le père est âgé de 35 ans, et la mère de 34 ans. Celle-ci a pris à 3 semaines de grossesse un test de grossesse , le Proluton - oestradiol * et 3 comprimés/jour de Duphaston * entre 1 mois ½ et 2 mois de grossesse pour des métrorragies journalières.
On remarque que la date de prise du Duphaston * ne correspond pas au calendrier embryologique du système nerveux (18ème - 35ème jour), mais par contre à celui des membres (26ème - 56ème jour).

Le deuxième enfant est également polymalformé : il présente une fissure palatine et plusieurs malformations du membre supérieur droit. C'est un deuxième enfant (le premier étant normal). Les parents sont tous deux âgés de 26 ans. La mère a pris de la Progestérone-retard * à 3 semaines de grossesse et du Norluten * à 1 mois ½ de grossesse.
Notons que le palais postérieur se ferme entre le 60ème et le 70ème jour.

- Le troisième enfant a été précédemment décrit (page 23) : il s'agit du microcéphale faisant partie d'une fratrie en comptant déjà deux.

Ici non plus nous n'avons pas mis en évidence de relation entre les dérivés de la progestérone et un état malformatif. D'ailleurs, comme précédemment pour la progestérone, l'analyse clinique de nos trois cas ainsi que la littérature (page11) ne sont guère en faveur d'un rôle tératogène de ces produits.

α3) Progestatifs non dérivés de la progestérone (à visée thérapeutique)

Tableau 3 - PROGESTATIFS NON DERIVES DE LA PROGESTERONE

		Témoins	Malformés
Pas d'hormones		6 980	143
1 ou plusieurs progestatifs :		16	2
Ethistérone (Pregneninolone)	Lutocycline * comp.	1	0
	Lutogyl * comprimés	3	1
	Proluton * dragées	0	0
Noréthistérone	Norluten *	4	1
Méthyloestrénolone	Orgasteron *	1	0
Diacétate d'étynodiol	Métrodiol *	7	0

Le tableau 3 indique, outre la répartition des femmes n'ayant pas consommé d'hormones, celle des femmes ayant consommé un ou plusieurs progestatifs non dérivés de la progestérone (Ethistérone et 19 Norstéroïdes). Le nombre de femmes ayant pris ces produits est évidemment faible (18), mais on doit noter que deux d'entre elles ont mis au monde un enfant malformé, soit un taux de 11 %; bien que ce taux soit nettement plus élevé que les 2 % observés dans la population de référence, l'analyse statistique n'a pas permis de conclure à un rôle tératogène éventuel de ces produits. En fait la faiblesse des effectifs interdit de conclure de façon formelle.
Les mères des malformés ont pris l'une du Lutogyl * (comprimés), l'autre du Norluten *.

- Le premier enfant malformé est porteur d'une coarctation de l'aort[illegible] décédé 24 heures après sa naissance. Sa mère est 7ème geste mais 2ème pare (1 enfant vivant, 1 fausse couche provoquée, 4 fausses couches spontanées

dans les antécédents). La grossesse actuelle s'est déroulée normalement, mais en raison des antécédents de fausses couches, la femme a eu un cerclage à 2 mois ½ de grossesse, et a subi un traitement hormonal préventif comportant du Lutogyl * à la dose d'l comprimé / jour pendant 4 jours à 1 mois de grossesse, période coïncidant avec la formation du coeur.

- Le deuxième enfant malformé a déjà été décrit au paragraphe précédent (porteur d'une fissure palatine et de plusieurs malformations du membre supérieur droit). La mère avait pris de la progestérone - retard et du Norluten * à 1 mois ½ de grossesse. Nous avions déjà noté que le palais postérieur se ferme plus tardivement, entre le 60ème et le 70ème jour de grossesse.

Ces résultats sont assez ambigus et nécessiteraient des observations étendues à un plus grand nombre de cas. Il s'agit rappelons-le de produits peu utilisés au cours de la grossesse en raison de l'effet masculinisant largement décrit dans la littérature (page 6).

β) Etude des oestrogènes

Nous les avons subdivisés en oestrogènes naturels et en oestrogènes de synthèse.

β1) Oestrogènes naturels

Leur consommation au cours des premiers mois de la grossesse s'établit de la façon suivante :

Tableau 4 - OESTROGENES NATURELS

		Témoins	Malformés
Pas d'hormones		6 980	143
1 ou plusieurs oestrogènes :		55	2
Oestradiol	Gynoestryl *	2	1
Benzoate d'oestradiol	Benzogynoestryl *	18	0
	Gynécormone *	20	1
Oestradiol retard		15	0

On relève 2 malformés pour 57 femmes (soit 3,5 %). Ce taux ne diffère pas significativement de celui observé dans la population générale. Les mères des malformés ont pris l'une du Gynoestryl *, l'autre de la Gynécormone *.

- Le premier enfant est porteur d'une malformation de la verge (cloisonnement à distance du méat urinaire). Sa mère a pris du Gynoestryl * à 3 semaines de grossesse, et du Synergon * à la même époque pour retard de règles. (Notons que la différenciation des organes génitaux externes commence beaucoup plus tardivement).

- Le deuxième enfant est porteur d'une coarctation de l'aorte, déjà décrit précédemment page 26 , nous rappelons que sa mère a fait 5 avortements (1 provoqué, 4 spontanés) et qu'elle a consommé de la Gynécormone * à 1 mois de grossesse.

β 2) Oestrogènes de synthèse

Tableau 5 - OESTROGENES DE SYNTHESE

		Témoins	Malformés
Pas d'hormones		6 980	143
1 ou plusieurs oestrogènes :		168	3
Diéthylstilboestrol	Distilbène *	107	2
	Stilboestrol *	11	0
Ethinyl - oestradiol		33	1
Undécylate d'oestradiol	Progynon - retard *	2	0
Autres oestrogènes de synthèse	Cycloestrol * Cycladiène * Synthrogène * TACE *	24	1

On relève 3 malformés pour 171 femmes, soit 1,7 p 100. Ce taux ne diffère pas de celui observé dans la population de référence.

- Le premier enfant déjà décrit au chapitre de la progestérone (page 23) est porteur d'une fente palatine. Sa mère a pris 2 oestrogènes de synthèse : du Distilbène * à 1 mois de grossesse, de l'Ethinyl - oestradiol * et de la Lutocycline * à 1 semaine de grossesse.

- Le deuxième enfant est porteur d'une sténose du pylore. Sa mère est troisième pare, deuxième geste (1 fausse-couche et 1 enfant normal) et a pris du Cycloestrol * les 5 premiers jours de sa grossesse (cycles artificiels). Elle a d'autre part reçu des γ globulines pour contact rubéoleux à 2 mois.

- Le troisième enfant est le microcéphale déjà décrit deux fois, faisant partie d'une fratrie en comptant déjà deux, dont la mère a pris du Distilbène * à 1 mois $\frac{1}{2}$ de grossesse.

La littérature (page 9), comme nos analyses clinique et statistique ne sont pas en faveur d'un rôle tératogène des oestrogènes naturels ou de synthèse.

γ) Etude des oestro-progestatifs

Nous les avons classés en 2 groupes, selon le progestatif qu'ils contiennent, en distinguant la progestérone et ses dérivés des progestatifs non dérivés de la progestérone.

Ces produits ont été administrés soit comme test de grossesse, soit comme anticonceptionnel.

γ1) Oestro-progestatifs dérivés de la progestérone

Tableau 6 - OESTRO-PROGESTATIF DERIVES DE LA PROGESTERONE

		Témoins	Malformés
Pas d'hormones		6 980	143
1 ou plusieurs oestro-progestatifs :		592	16
Progestérone + Benzoate d'oestradiol	Synergon * (test de grossesse)	241	4
	Proluton-oestradiol * (test de grossesse)	368	12
Acétate de chlormadinone + éthinyl - oestradiol	Lutestral * (contraceptif)	2	0

Le tableau 6 indique que 608 femmes ont consommé un ou plusieurs oestro-progestatifs dont le progestatif est dérivé de la progestérone. Parmi elles, 16 ont mis au monde un enfant malformé soit 2,6 %, taux ne différant pas de celui observé dans la population de référence.

Les mères des malformés ont pris du Synergon * (4), et du Proluton - oestradiol (12). Ces deux produits ont été administrés comme test de grossesse.

Ces 16 malformés se répartissent ainsi :

- 3 aberrations chromosomiques
- 1 malformation des voies urinaires
- 1 malformation de la verge
- 3 malformations cardiaques
- 1 bec-de-lièvre
- 1 microcéphale
- 1 hémi-hypertrophie droite
- 1 acromélie de la main gauche
- 1 pied bot
- 1 maladie du sirop d'érable
- 2 polymalformés :
  . 1 hydrocéphale + pieds bots + mains bottes + malformation du rachis
  . 1 bec-de-lièvre + fissure palatine + double shunt auriculo-ventriculaire.

L'analyse statistique comme la littérature ne sont pas en faveur d'un effet tératogène de ces produits. Notons toutefois que la bibliographie (page 13) concerne essentiellement les contraceptifs.

En outre on peut remarquer que parmi les malformations indiquées ci-dessus il y a 3 aberrations chromosomiques et 1 maladie du métabolisme, difficilement imputables à un test de grossesse.

γ2) - Oestro-progestatifs non dérivés de la progestérone

Tableau 7 - OESTRO-PROGESTATIFS NON DERIVES DE LA PROGESTERONE

		Témoins	Malformés
Pas d'hormones		6 980	143
1 ou plusieurs oestro-progestatifs :		218	4
Ethistérone + Ethinyl-oestradiol	Lutogynoestril *	15	1
	Diménoral *	3	0
Ethistérone + méxoestrol	Cycloestrol-progestérone *	3	0
Acétate de noréthidtérone + éthinyl-oestradiol	Primosiston *	0	0
	Duogynon *	184	3
Diacétate d'éthynodiol	Métrulène *	14	0
Contraceptifs oraux dérivés des norstéroïdes	Enidrel *	2	0
	Lyndiol *	1	0

Le tableau 7 montre que 222 femmes ont consommé un oestro-progestatif dont le progestatif est un dérivé de la testostérone et utilisés essentiellement comme test de grossesse. Parmi elles 4 ont, donné naissance à un enfant malformé soit 1,8 % ; ce qui ne diffère pas de la fréquence observée dans la population de référence.

Les mères des malformés ont pris l'une du Lutogynoestril *, les trois autres du Duogynon *. Ces deux produits ont été administrés comme tests de grossesse, tous entre trois semaines et un mois de grossesse.

- Le premier enfant malformé est porteur d'une malformation cardiaque (non étiquetée à 2 mois, enfant non revu par la suite). Sa mère est 2ème geste, 2ème pare (le premier enfant est normal), âgée de 24 ans. Son père est âgé de 29 ans. Cette grossesse a été marquée par une tentative d'avortement au troisième mois après contage avec une personne ayant eu les oreillons. La mère a pris du Proluton-oestradiol * puis du Lutogynoestril *.

- Le deuxième enfant malformé présente un pied bot droit avec un pied gauche en varus équin réductible. C'est le 4ème enfant d'une fratrie qui comprend déjà un enfant présentant une luxation congénitale de la hanche. Ses parents sont consanguins, le père étant âgé de 34 ans, la mère de 31 ans. Celle-ci a pris du Duogynon * puis du Proluton - oestradiol *. Sa grossesse s'est déroulée normalement.

- Le troisième enfant est un Trisomique 21. Sa mère est primigeste, âgée de 24 ans. Son père est âgé de 23 ans. Cette grossesse s'est déroulée normalement. La mère a pris uniquement du Duogynon *.

- Le quatrième enfant est porteur d'une hypoplasie rénale bilatérale. Son père est âgé de 32 ans, sa mère de 35 ans ; elle est 3ème geste, 2ème pare, sa première grossesse s'étant terminée par une fausse couche spontanée. Pour cette grossesse qui s'est déroulée normalement, elle n'a consommé que du Duogynon *.

L'analyse clinique de ces cas n'est pas non plus en faveur d'un rôle tératogène de ces produits, d'autant que l'on note la présence d'une Trisomie 21 qu'on ne peut imputer à un test de grossesse, et un enfant malformé dont les parents sont consanguins ce qui fait aussi penser à une anomalie génétique. Enfin, la bibliographie insiste dans son ensemble sur l'effet virilisant des norstéroïdes qu'ils soient ou non associés à des oestrogènes. Nous ne l'avons pas retrouvé ici, mais les doses utilisées sont faibles.

δ) Etude des androgènes

Huit femmes seulement ont pris des androgènes. Ces produits ont été consommés dans les tous premiers jours de la grossesse et n'ont donné lieu à aucune malformation.

ε) Etude de l'ensemble des hormones prises à titre thérapeutique

Nous avons pensé qu'il était indispensable de différencier les femmes ayant consommé des hormones à titre thérapeutique de celles qui n'ont pratiqué qu'un simple test de grossesse.
Le tableau récapitulatif n° 8 indique la répartition des femmes ayant été traitées par des progestatifs ou des oestrogènes ou des androgènes.

Tableau 8

	Témoins	Malformés
Pas d'hormones	6 980	143
1 ou plusieurs progestatifs ou oestrogènes ou androgènes	393	7

400 femmes ont reçu au moins une hormone à titre thérapeutique. Parmi elles 7 ont donné naissance à un enfant malformé soit 1,75 p 100, taux qui ne diffère pas de celui de la population de référence. De plus rappelons que dans au moins 3 de ces 7 cas, il s'agissait de polymalformés (observations 2 et 4 du tableau 9) et d'une microcéphalie (observation 3) qui a déjà fait l'objet d'une discussion.

Tableau 9

MALFORMATIONS CHEZ LES ENFANTS DES FEMMES TRAITEES PAR DES HORMONES SEXUELLES

Malformation	Contexte clinique	Progestérone et progestatifs dérivés de la testostérone	Progestatifs non dérivés de la progestérone	Oestrogènes naturels	Oestrogènes de synthèse	Tests de grossesse anticonceptionnels
Fente palatine (1)	Traitée pour troubles des règles	Progestérone (lutocycline) 7° jour (1 injection)			Ethinyl-oestradiol 7° jour au 17° jour Diéthyl stilboestrol 30° au 36° j	
Fente palatine + Malformation des membres sup. (2)	Inconnu	Progestérone - retard 3ème semaine	Noréthistérone (norluten) 1 mois ½			
Microcéphale (3)	. 2 microcéphales dans la fratrie . + toxoplasmose (séro diagnostic positif) . Traitée pour métrorragies en début de grossesse	Progestérone (lutogyl) + progestérone retard 30° - 45° jour Progestérone (lutogyl) + progestérone retard 2ème mois			Diéthyl-stilboestrol 30° - 45° jour	
Hydrocéphale + mains bottes + pieds bots + malf. du rachis (4)	. 1 malformé dans la fratrie . traitée pour métrorragies	Dydrogestérone (duphaston) 45°-60° jour				Progestérone + benzoate d'oestradiol (proluton oestradiol 3° sem.
Coarctation de l'aorte (5)	4 avortements spontanés et 1 provoqué dans les antécédents		Ethistérone comprimés de lutogyl (30° - 34° jour)	Benzoate d'oestradiol (gynécormone) 1 mois		Progestérone + benzoate d'oestradiol (proluton oestradiol) 3ème semaine
Malformation du méat urinaire (6)	Retard de règles			Oestradiol (gynoestryl) 3° semaine		Progestérone + benzoate d'oestradiol (synergon) 3° sem.
Sténose du pylore (7)	Cycles artificiels				Cycloestrol les 5 premiers jours de la grossesse	

b) - CORTICOIDES

Nous les avons étudiés globalement, l'effectif des femmes ayant consommé ces produits étant trop faible pour constituer plusieurs groupes.

Tableau 10 - CORTICOIDES

	Témoins	Malformés
Pas d'hormones	6 980	143
1 ou plusieurs corticoïdes	108	3

111 femmes ont pris au moins un corticoïde. Parmi elles 3 ont donné naissance à un malformé soit 2,7 p 100. Ce taux ne diffère pas de celui de la population de référence.

L'un des enfants est un postmature polymalformé puisqu'il présente une maladie polykystique des reins avec une hernie diaphragmatique et une malformation du larynx. Les parents sont tous deux âgés de 22 ans. La mère primigeste a pris de la Gynocortisone * en ovules un peu avant trois mois de grossesse, pendant une semaine.

Il est évidemment très difficile de mettre cette importante pathologie sur le compte de ces ovules de Gynocortisone.

Les deux observations suivantes sont peut être plus intéressantes. En effet, il s'agit de deux becs-de-lièvre dont l'un est accompagné d'une fente palatine.

L'une des mères, primigeste âgée de 26 ans, a pris du Dectancyl * en comprimés à deux mois de grossesse pendant un mois, pour hyperandrogénie (dose totale = 30mg) et a donné naissance à un enfant porteur d'un bec-de-lièvre avec fente palatine.

L'autre, deuxième geste, deuxième pare, âgée de 22 ans, a été traitée pendant une semaine au cours du premier mois par de l'Hydrocortisone * pommade sur toute la surface du dos pour une allergie eczématiforme à l'ambre solaire, et a donné naissance à un enfant porteur d'un bec-de-lièvre.
Ces deux observations sont intéressantes car il existe une liaison significative à 5 % entre la prise de corticoïdes et les becs-de-lièvre *. De tels résultats bien connus en expérimentation animale le sont peu en clinique humaine (bibliographie page14).Mais ils portent sur des effectifs minimes et demandent donc à être vérifiés.

Enfin, nous ne ferons que citer ici deux autres résultats que nous développerons ultérieurement dans une étude particulière sur les becs-de-lièvre : nous avons observé significativement plus de becs-de-lièvre chez les enfants dont la mère a consommé des hormones sexuelles (p = 2,5 %), et chez les enfants dont la mère a consommé des hormones quelqu'en soit le type (p = 5 %).

C - DISCUSSION

Cette discussion portera :

1) Sur la valeur de l'interrogatoire

2) Sur des aspects statistiques.

---

* Nous rappelons le calendrier embryologique de cette malformation :

- Formation du palais antérieur : 35° - 45° jour (B d L)
- Formation du palais postérieur : 60° - 70° jour (FP)

1) - <u>VALEUR DE L'INTERROGATOIRE</u>

Afin de s'assurer de la validité des renseignements donnés par les femmes, nous avons effectué après la naissance des enfants, une vérification des produits consommés pendant la grossesse sur les ordonnances délivrées à la mère.

Ces recherches effectuées par des personnes ignorant l'état de l'enfant, intéressaient les mères d'enfants malformés et un nombre égal de mères d'enfants non malformés tirées au sort parmi les femmes intérrogées dans les mêmes hôpitaux.

Sur les 26 mères d'enfants malformés ayant consommé des hormones, nous disposions des deux sources d'informations dans 13 cas.

Nous avons enregistré une <u>concordance totale dans 6 cas</u>.

<u>Pour les 7 autres cas</u>, la discordance est presque toujours du même type : la femme signale dans l'interrogatoire un produit ne figurant pas sur l'ordonnance. Pour 4 femmes il s'agit du proluton-oestradiol pris comme test de grossesse, pour une femme de gynoestril.

Dans deux cas cependant la discordance porte sur la nature du produit :

- pour une femme, ordonnance de proluton-oestradiol alors que l'interrogatoire signale l'administration de progestérone-retard.
- Pour une autre femme, ordonnance de benzogynoestril alors que l'interrogatoire signale du proluton-oestradiol.

Nous avons tendance à penser qu'il faut faire confiance à l'interrogatoire lorsque les femmes mentionnent de façon claire l'administration d'un test de grossesse. L'expérience a montré en effet que les femmes y portent une grande attention, mais il est possible qu'elles aient pu

se procurer le produit sans ordonnance ou que celle-ci n'ait pas été conservée. Il est difficile de conclure.

Nous avons donc repris les calculs en introduisant ces nouvelles données ; les résultats n'ont pas été modifiés.

Au terme de cette discussion sur la valeur de l'interrogatoire il faut évidemment souligner le fait que celui-ci avait eu lieu en début de grossesse et que, s'il comporte des inexactitudes celles-ci ne peuvent être liées à l'existence de la malformation qui était alors inconnue.

2) - DISCUSSION DES ASPECTS STATISTIQUES

Malgré un effectif de départ élevé 496 femmes seulement ont été traitées par des hormones (progestatifs, oestrogènes, androgènes, corticoïdes) et chaque groupe comprend donc peu de sujets.
Dans ces conditions, le risque de ne pas voir apparaître une différence qui existerait réellement est assez grand. Ce dernier point fait l'objet d'une étude actuelle. Signalons enfin que les produits réputés tératogènes ont évidemment été consommés dans un nombre encore plus restreint de cas.

Cependant, pour expliquer plus précisément le rôle tératogène des hormones nous pouvons calculer la probabilité à priori d'être malformé et cette probabilité à postériori, c'est-à-dire la probabilité d'être malformé si la mère a consommé telle ou telle hormone.
Nous utiliserons pour cela les données du tableau de l'annexe III.

a) - Rôle tératogène des hormones (quelqu'en soit le type)

Soit P(M) la probabilité d'être malformé, que la mère ait consommé ou non une hormone (probabilité à priori)

P (M si H) la probabilité d'être malformé si une hormone a été consommée (probabilité à postériori).

La fréquence de malformés que nous avons observée peut être considérée comme la probabilité à priori d'être malformé, c'est-à-dire que P M = 1,79 p 100.

En appliquant le théorème de BAYES nous trouvons que P (M si H) est égal à 1,75 p 100.

La probabilité à priori étant tout à fait semblable à la probabilité à postériori, nous pouvons dire qu'une femme n'a pas plus de chances d'avoir un malformé qu'elle ait consommé ou non une hormone.

b) - Rôle tératogène des oestrogènes

De la même manière nous avons calculé la probabilité d'être malformé chez les enfants dont la mère a consommé un oestrogène. Cette probabilité est égale à 1,89 p 100 alors que la probabilité à priori était de 1,79 p 100. Une femme n'a donc pas plus de chances d'avoir un malformé qu'elle ait consommé ou non un oestrogène.

c) - Rôle tératogène des progestinogènes

Probabilité à priori : 1,79 p 100

Probabilité à postériori : 1,57 p 100.

Une femme n'a pas plus de chances d'avoir un malformé qu'elle ait consommé ou non un progestinogène.

d) - Rôle tératogène des tests de grossesse

Probabilité à priori : 1,79 p 100

Probabilité à postériori : 1,8 p 100.

Une femme n'a pas plus de chances d'avoir un malformé qu'elle ait consommé ou non un test de grossesse.

e) - Rôle tératogène des corticoïdes

Probabilité à priori : 1,79 p 100

Probabilité à postériori : 2,3 p 100.

Une femme n'a pas plus de chances d'avoir un malformé qu'elle ait consommé ou non un corticoïde.

f) - Rôle des hormones (quelqu'en soit le type) sur la formation des becs-de-lièvre

Probabilité à priori : 1,6 p 1000

Probabilité à postériori : 4,8 p 1000.

La probabilité de donner naissance à un enfant atteint de bec-de-lièvre est trois fois plus grande si la mère a consommé une hormone.

g) - Rôle des corticoïdes sur la formation des becs-de-lièvre

Probabilité à priori : 1,6 p 1000

Probabilité à postériori : 1,8 p 100.

La probabilité de donner naissance à un enfant atteint de bec-de-lièvre est onze fois plus grande si la mère a consommé un corticoïde.

IV - C O N C L U S I O N

CONCLUSION

Ce travail nous a permis par une analyse statistique, doublée d'une analyse bibliographique, d'aborder l'étude du rôle des hormones dans l'étiologie des malformations congénitales.

L'analyse statistique a été menée dans le cadre de l'enquête prospective de l'I.N.S.E.R.M., au cours de laquelle 20 000 femmes ont été interrogées et examinées lors du premier trimestre de la grossesse. Après l'accouchement, les malformations présentes à la naissance et celles apparues au cours des premiers mois, ont été enregistrées. Cette enquête s'est déroulée dans 11 maternités hospitalières à Paris avec l'aide de plusieurs laboratoires. Elle a débuté en 1963 après les accidents dus à la thalidomide, à peu près à l'époque où plusieurs autres pays entreprenaient des études semblables.

Nous présentons dans ce travail, les premiers résultats de cette enquête, relatifs à l'étude des hormones consommées entre la date des dernières règles et la fin du troisième mois de la grossesse.

Nous avons choisi d'analyser en premier lieu ce type de médicaments, fréquemment prescrits au cours des premiers mois de la grossesse, soit à titre thérapeutique, en cas de déséquilibre hormonal ou pour toute autre cause indépendante de la grossesse (action anti-inflammatoire ou anti-allergique, par exemple des corticoïdes), soit en tant que test de grossesse, soit enfin, exceptionnellement en tant qu'anticonceptionnel.

Notre population est constituée de 9 566 femmes (elle était au départ de 14 548, mais à l'heure actuelle 34 % des femmes sont perdues de vue ; une enquête complémentaire est en cours, visant à diminuer ce taux).

Les 171 enfants malformés enregistrés ont été comparés à 8 387 témoins (enfants apparamment normaux).
Ont successivement été étudiés les progestatifs, les oestrogènes, les oestro-progestatifs, les androgènes et les corticoïdes.

Parmi les mères n'ayant reçu aucune hormone, le taux de malformés s'élève à 2 p 100. Ce taux servira de référence dans tout le travail.

Lorsqu'on étudie l'ensemble des <u>hormones sexuelles</u>, dans aucun des groupes, le taux de malformés ne diffère de ce taux de référence. Si l'on distingue les femmes ayant consommé des hormones sexuelles à titre thérapeutique de celles qui n'ont pratiqué qu'un simple test de grossesse, on s'aperçoit que seules 400 mères au total ont reçu une hormone à <u>titre thérapeutique</u>. Parmi elles, 7 ont donné naissance à un enfant malformé soit 1,75 p 100, taux ne différant pas de celui de la population de référence.

L'étude des <u>corticoïdes</u> montre que 108 mères seulement ont consommé ces produits ; 3 ont donné naissance à un malformé, soit 2,7 p 100. Ce taux ne diffère pas de celui de la population de référence. Mais deux de ces trois malformés sont porteurs de bec-de-lièvre, et la liaison corticoïdes - bec-de-lièvre est significative à 5 p 100. Cette relation, bien connue en expérimentation animale, l'est peu en clinique humaine.

Nos résultats concordent le plus souvent avec les données de la littérature, bien que parfois nous soyons incapables de conclure en raison de nos effectifs trop faibles. En ce qui concerne les hormones sexuelles, nous pouvons dire cependant qu'il n'existe pas de produit hautement tératogène (type thalidomide) car nous l'aurions probablement mis en évidence. Les résultats négatifs observés n'en sont pas moins intéressants. La différence significative observée pour le groupe des corticoïdes est à retenir mais doit être confirmée sur un plus grand nombre de cas, avant de porter une conclusion définitive. Ceci est d'autant plus important, que des expérimentations animales sont actuellement en cours afin de mettre en évidence, le rôle de l'injection de corticoïdes à la mère, pour accélérer l'apparition de surfactant pulmonaire chez le foetus, en cas de menace d'accouchement prématuré ; jusqu'ici ce traitement intervient à une période plus tardive de la grossesse, mais au cas où l'on envisagerait de l'employer de plus en plus précocement, il faudrait acquérir la certitude de la non nocivité de ces produits.

Enfin nous conclurons en disant que si l'énorme avantage de cette enquête prospective est d'interroger et d'examiner les femmes avant qu'elles ne connaissent l'issue de leur grossesse, son inconvénient majeur réside dans le fait que malgré un effectif de départ très important, le nombre de femmes qui a consommé des hormones - et surtout des hormones réputées tératogènes - ainsi que le nombre de malformés, sont très faibles. Si bien que le risque de ne pas voir un effet tératogène alors qu'il existe réellement n'est pas négligeable.

Toutefois, soulignons qu'une étude rétrospective sur la consommation de médicaments au cours de la grossesse, bien qu'elle puisse réunir plusieurs centaines de malformés, serait incontestablement biaisée, dès le recueil des données, lors de l'interrogatoire et n'aurait donc que peu de valeur.

A N N E X E I

CLASSIFICATION DES PROGESTATIFS

* = Noms des spécialités commercialisées en France

—— : contraceptifs oraux

══ : progestatifs pûrs (à visée thérapeutique)

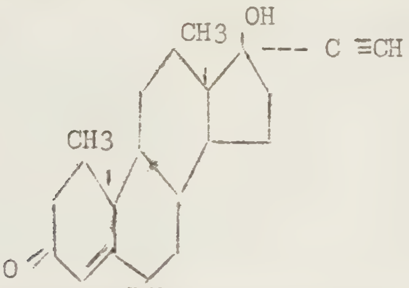
- - - : associations oestro-progestatives (à l'exclusion des inhibiteurs de l'ovulation)

Ne sont cités que les produits les plus couramment employés en thérapeutique gynécologique à l'exclusion de ceux utilisés seulement pour leurs vertus anabolisantes.

Classés habituellement en 4 groupes :

I - DERIVES DE LA TESTOSTERONE (noyau androstane)

- Ethistérone ou prégnéninolone



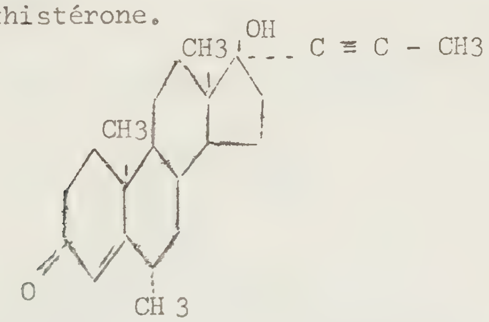
Proluton * Comprimés

Lutogyl * Comprimés

Lutocycline * Comprimés

Lutogynoestril *

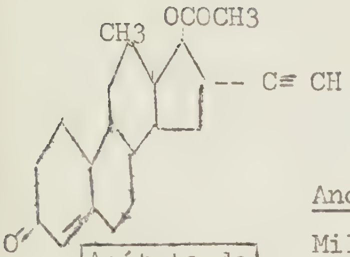
- Diméthistérone ou diméthyl éthinyl testostérone 12 fois plus active que l' éthistérone.



II - DERIVES DE LA 19 NOR - TESTOSTERONE (19 NORSTEROÏDES)

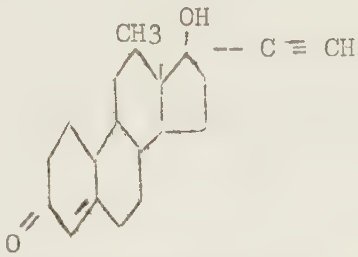
Obtenus par suppression du radical méthyl, du carbone 19, remplacé par un atome d'H.

1) - Groupe des 3 oxostéroïdes (fonction cétone)



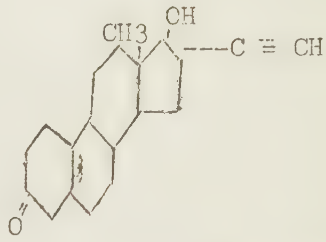
Acétate de Noréthistérone

Anovlar *
Milli Anov.*
Primosiston*
Duogynon*

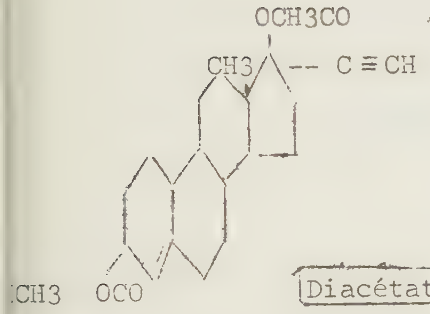


Noréthindrone
ou
Noréthistérone

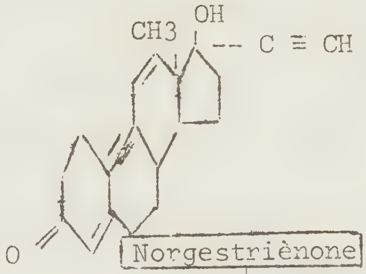
Norluten *
Norquentiel *



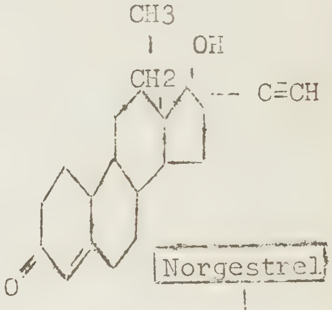
Noréthynodrel : Enidr...



Diacétate d'éthynodiol
↓
Lutométrodiol *
Métrulène-test *
Métrulène *
Ovulène *

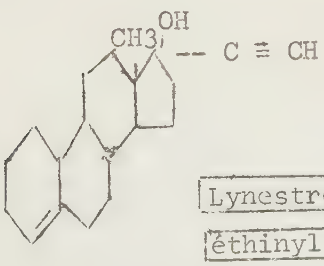


Norgestriènone
↓
Planor *

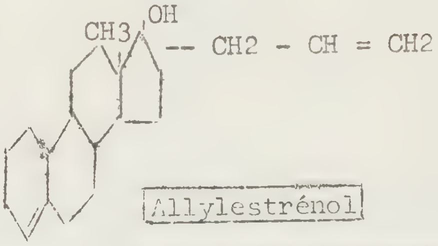


Norgestrel
↓
Stédiril *

2) - Groupe des 3 désoxostéroïdes (pas de fonction cétone)



Lynestrénol ou éthinyl oestrénol
↓
Lyndiol *
Ovariostat *
Noracycline *
O V 28 *
Hémi-lyndiol *



Allylestrénol

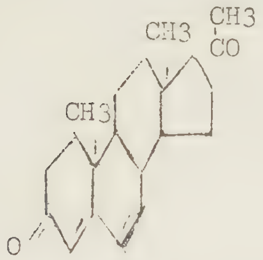
I + II = Progestines de synthèse
(dérivées de la testostérone)

III - PROGESTERONE ET ISOMERES DE LA PROGESTERONE (noyau pregnane)

1) Progestérone :

Proluton * (ampoules)
Lutogyl * (ampoules)
Lutocycline * (ampoules).

2) Dydrogestérone ou déshydrorétroprogestérone



---> Duphaston *

Seul isomère de la progestérone actuellement utilisé.

IV - DERIVES DE LA 17 HYDROXYPROGESTERONE (noyau pregnane)

1) Produits ayant une action gestative, n'inhibant pas l'ovulation :

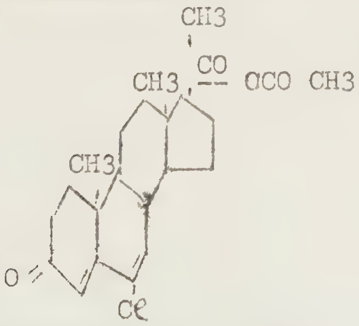
- 17 hydroxycaproate de progestérone

  |---> progestérone - retard * (250 mg de caproate)

- 17 hydroxyheptylate de progestérone

  |---> hydroprogestérone *

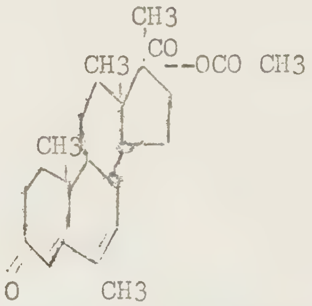
2) Les corps suivants, actifs par voie buccale, peuvent par contre être utilisés comme inhibiteurs de l'ovulation :



Acétate de chlormadinone

↓

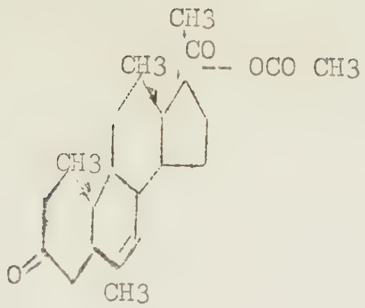
Lutéran *
Lutestral *
Aconcept *



Acétate de médroxyprogestérone

↓

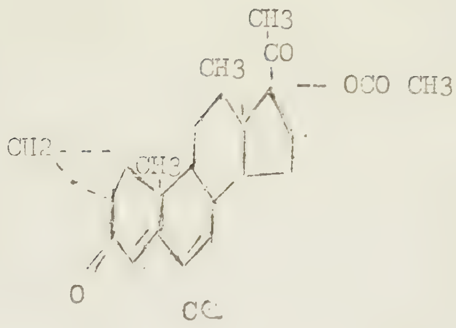
Farlutal *



Acétate de mégestrol

↓

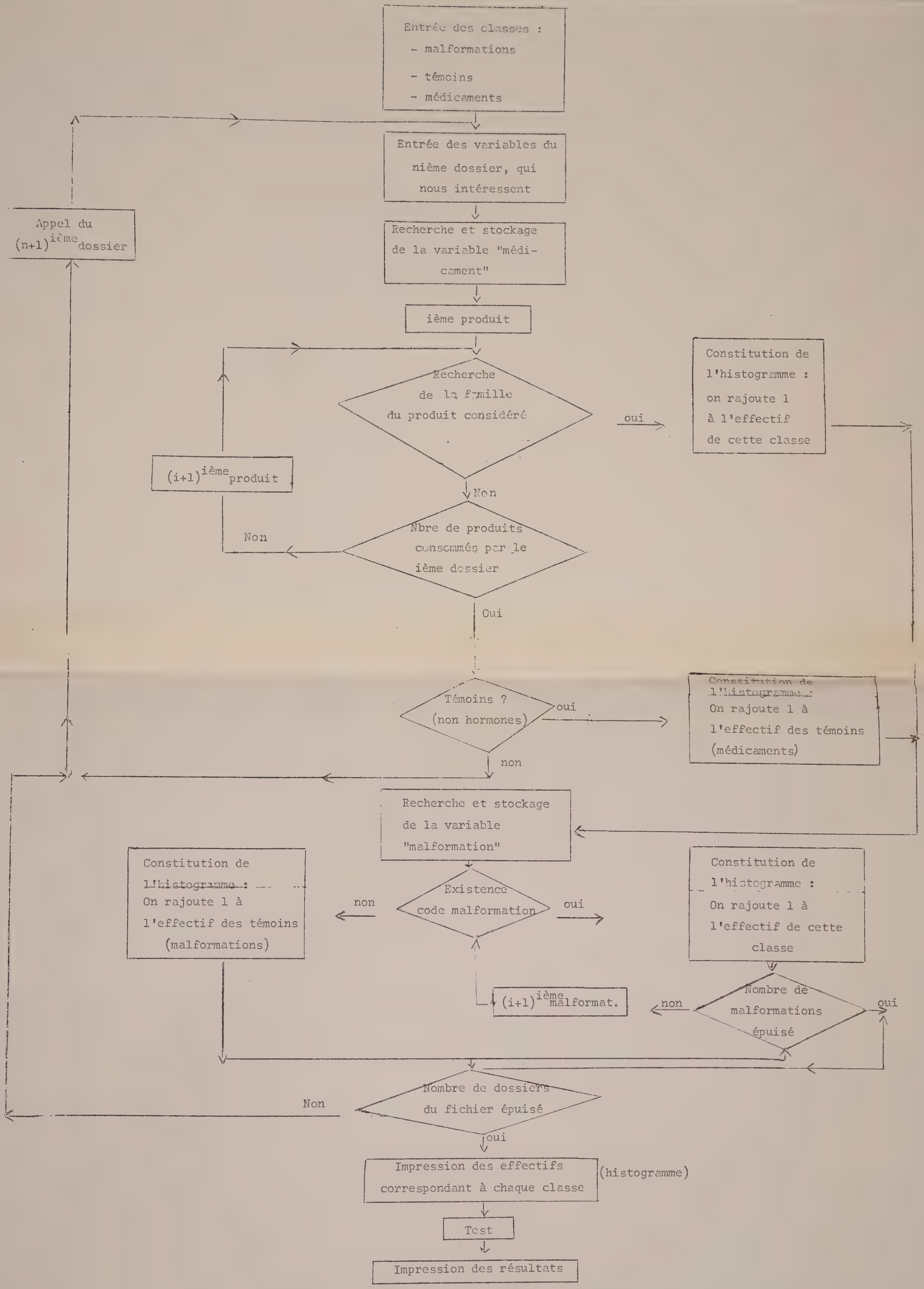
Planovine *



M.C.D.A.P.

(gestéron acétat)

A N N E X E I I


Entrée des classes :
- malformations
- témoins
- médicaments
Entrée des variables du nième dossier, qui nous intéressent
Appel du (n+1)ième dossier
Recherche et stockage de la variable "médicament"
ième produit
Recherche de la famille du produit considéré
oui
Constitution de l'histogramme : on rajoute 1 à l'effectif de cette classe
(i+1)ième produit
Non
Nbre de produits consommés par le ième dossier
Non
Oui
Témoins ? (non hormones)
oui
Constitution de l'histogramme : On rajoute 1 à l'effectif des témoins (médicaments)
non
Recherche et stockage de la variable "malformation"
Constitution de l'histogramme : On rajoute 1 à l'effectif des témoins (malformations)
non
Existence code malformation
oui
Constitution de l'histogramme : On rajoute 1 à l'effectif de cette classe
(i+1)ième malformat.
non
Nombre de malformations épuisé
oui
Nombre de dossiers du fichier épuisé
Non
oui
Impression des effectifs correspondant à chaque classe
(histogramme)
Test
Impression des résultats

	TEMOINS	Spina bifida	Exencéphalie	Hydrocéphalie	Microcéphalie	Anencéphalie	Membres	Pieds-Bots	App. Respiratoire	Organes des sens	Face	App. digestif	Hernies diaph.	Maladie polyk. reins	Reins-Voies urinaires	Hypospade	App. génital	Coeur	Maladies du métabolisme	Trisomies 21	Génétiques autres	Rachis	Bdl - FP	Total des malformations	Total des malformés
Effectif	8 387	1 (0,10‰)	1 (0,10‰)	7 (0,73‰)	4 (0,42‰)	5 (0,52‰)	6 (0,62‰)	9 (0,94‰)	3 (0,31‰)	4 (0,42‰)	2 (0,2‰)	17 (1,8‰)	9 (9,4‰)	2 (0,2‰)	10 (1‰)	30 (3,1‰)	3 (0,31‰)	35 (3,6‰)	2 (0,2‰)	25 (2,6‰)	2 (0,2‰)	2 (0,2 ‰)	15 (1,6‰)	194 (20,3‰)	171 (17,9‰)
Nombre de femmes ayant pris au moins une hormone (quelqu'elle soit)	1 407 (16,7%)	0	0	1 (14%)	3 (75%) S*p=5%	0	3 (33%)	2 (22%)	1 (33%)	1 (25%)	0	1 (6%)	1 (11%)	1 (50%)	2 (20%)	1 (3,3%)	0	4 (11,4%)	1 (50%)	4 (11,4%)	0	1 (50%)	7 (46%) S* p=5%	34 (18,5%)	28 (16,3%)
Consommation d'oestrogènes	230 (2,74%)				1							1				1		1						5 (2,6%)	5 (2,9%)
Consommation d'androgènes	8 (9‰)																							0	0
Consommation de progestinogènes	277 (3,3%)			1	1		1	1		1								1				1	2	9 (4%)	5 (2,9%)
Consommation d'une associat. d'horm. sexuelles ↓ Parmi elles, consommat. de tests grossesse	939 (11,1%) ↓ 883 (10,5%)			1 ↓ 1	2 ↓ 2		2 ↓ 2	2 ↓ 2							2 ↓ 2	1 ↓ 1		4 ↓ 4	1 ↓ 1	4 ↓ 4		1 ↓ 1	3 ↓ 2	23 (11,8%) ↓ 22 (11,3%)	19 (11%) ↓ 18 (10,5%)
Consommation de corticoïdes	106 (1,3%)													1									2 (13,3%) S* p = 5%	4 (2%)	3 (1,7%)
Horm. thyroïdien	26																							0	0
Extraits pancréas	2																							0	0
H. antéhypophysaire	3																								

N.B.
- Seules les malformations importantes sont étudiées.
- La fréquence des malformations correspond à peu près à ce que l'on trouve dans la littérature.
- On voit que c'est essentiellement des tests de grossesse qui ont été consommés.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - APGAR V. : Drugs in pregnancy. Birth defects Nov. (1964).

2 - BADER J.C. : Retentissement sur le foetus et l'embryon des traitements hormonaux ou à retentissement endocrinien. Gazette Médicale (1968), 75, 8 : 1653 - 1660.

3 - BOUCCARA L., BLOT Ph. : Les contrindications thérapeutiques chez une femme enceinte. Gazette Médicale (1972), 79, 19 : 3289 - 3297.

4 - BRET A.J., BARDIAUX M., HILBERT J. : La cortisone au cours de la grossesse. Les annales d'endocrinologie (1955), 16, 4 : 613 - 640.

5 - BURROW GERARD N. : Neonatal goiter after maternal propylthiouracil therapy. The J. of Cl. Endocrinology and Metabolism (1965), 25, 3 : 403 - 408.

6 - CARSWELL F., KERR M.M., HUTCHISON J.H. : Congenital goitre and hypothyroidism produced by maternal ingestion of iodides. The Lancet (1970), 1 : 1242 - 1243.

7 - DILLON ST. : Progestogen therapy in early pregnancy and associated congenital defects. The Practitioner (1970), 205 : 80 - 84.

8 - DMOWSKI W. PAUL and GREENBLATT R.B. : Ambiguous external genitalia in the newborn and prepubescent child - J.A.M.A. (1970), 212, 2 : 308 - 311.

9 - EDWARDS CHARLES C. : Diethylstilbestrol contraindicated in pregnancy. F.D.A. - Drug bulletin Nov. 1971.

10 - FRASER F.C. : Some experimental and Clinical Studies on the causes of Congenital Clefts of the Palate and of the lip. Archives of Pediatrics (1960), 77:151-15

10 bis - GABRIEL - ROBEZ O., ROHMER A., CLAVERT J., SCHNEEGANS E. : Action tératogène et léthale du diéthylstilboestrol sur l'embryon de souris - Arch. Franc. Ped. (1972), 29 : 149 - 154.

11 - GAL I., KIRMAN B., STERN J. : Hormonal pregnancy tests and congenital malformations - Nature (1967), 216, 5110.

12 - GALINA MORTON P., AVNET NORMAN L., EINHORN ARNOLD : Iodides during pregnancy. An apparent cause of neonatal death. New England J. of Med. (1962), 267 : 1124 - 1127.

13 - GREENWALD P., BARLOW J.J., NASCA P.C., and BURNETT W.S. : Vaginal cancer after maternal treatment with synthetic estrogens - New England J. of Med. (1971), 285, 7 : 390 - 392.

14 - GUEGUEN J. : Influence de la therapeutique cortisonique administrée à la mère durant la grossesse, sur l'état de son enfant à la naissance - Presse Médicale (1962), 51 : 2441 - 2443.

15 - HACK M., BRISH M., SERR D.M., INSLER V., and LUNENFELD B. : Outcome of pregnancy after induced ovulation - J.A.M.A. (1970), 211, 5 : 791 - 797.

16 - HACK M., BRISH M., SERR D.M., INSLER V., SALOMY M., and LUNENFELD B. : Outcome of pregnancy after induced ovulation : Follow - up of pregnancies and Children Born after Clomiphene therapy - J.A.M.A. (1972), 220, 10 : 1329 - 1333.

17 - HERBST A.L., ULFELDER H., and POSKANZER D.C. : Adenocarcinoma of the vagina - Association of maternal Stilboestrol therapy with tumor appearance in young women. The New-England J. of Med., (1971), 284, 16 : 878 - 881.

18 - JOST A. : Hormones et tératogénèse - Proceedings of the European society for the study of drug toxicity - Excepta medica foundation (1963), 1 : 35.

19 - KALTER H. : Teratogenic action of a hypocaloric diet and small doses of cortisone - Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medecine (1960), 104 : 518 - 520.

20 - LAPLANE R. : Le risque foetal des traitements endocriniens - Union médicale du Canada (1968), 97.

21 - LAPLANE et GEORGES-JANET : Le risque foetal des traitements endocriniens - La Presse Medicale (1968), 76, 17.

22 - LAURENCE M. : Hormonal pregnancy tests and neural tube malformations - Nature (1971), 233, 5320 : 495 - 496.

23 - LAZAR Ph. et SCHWARTZ D.S. : Probabilité et statistique (Flammarion).

24 - LOEWE - LYON S. et SALAT J. : Pseudo-hermaphrodisme féminin d'origine thérapeutique - Gyn. et Obst. (Paris) (1970), 69, 2 : 161 - 186.

25 - LUCEY J.F. : Drugs and the intrauterine patient - Birth defects (1965), 1, 1 : 46 - 51.

26 - MERGER R. et COHEN J. : Indications et contre-indications thérapeutiques des progestagènes - Thérapie (1968), 2, 23 : 223 - 238.

27 - NEIMANN N. : Les médicaments et les toxiques susceptibles d'infliger des dommages au foetus - La Médecine Infantile (1971), 9 : 607 - 613.

28 - RIBIERRE M. : Diagnostic des ambiguités sexuelles - Vie méd. (1963), 44, 13.

29 - ROBINSON S.C. : Pregnancy outcome following oral contraceptives - Amer. J. Obstet. and Gynec. (1971), 109, 3 : 354 - 358.

30 - ROUQUETTE Cl. et SCHWARTZ D. : Méthodes en épidémiologie - (Flammarion).

31 - ROUX : Etude tératologique des médications contraceptives féminines (1970).

32 - ROZENBAUM H. : Les progestatifs de synthèse - Edité par les laboratoires Byla Searle (1968).

33 - SERINGE : Les anomalies de la différenciation sexuelle - La Médecine Infantile (1970), 5.

34 - Laboratoires S.U.T.I.P. : Les progestatifs - Actualités pharmaceutiques (1965).

35 - SCHWARTZ D. : Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes (Flammarion).

36 - SERMENT H. et RUF H. : Danger des médicaments administrés à la femme enceinte corticothérapie et grossesse. XXIIème congrès de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de langue française - Bull. Féd. Soc. Gyn. et Obst. (1968), 20, 1 Bis : 69 - 98.

37 - THIEFFRY S. : L'enfant face aux pollutions avant sa naissance - Le Courrier (1972), 22, 2 : 137 - 140.

38 - TUCHMANN - DUPLESSIS : Dangers pour le produit de conception de médicaments administrés à la femme enceinte. XXIIème Congrès de la Fédération des Sociétés de Gynécologie et d'Obstétrique de langue française - Paris 12 - 14 Septembre 1968. Bulletin Féd. Soc. Gyn. et Obst. 20, 1 bis : 9 - 68.

39 - VARANGOT J. et TCHOBROUTSKY C. : Corticothérapie et grossesse - Nouv. rev. fr. d'Hématologie (1962), 2, 2 : 265 - 272.

40 - VOORHEESS M.L. : Masculinization of the female foetus associated with norethindrone - mestranol therapy during pregnancy - The J. of Pediatrics (1967), 128, 31 : 128 - 131.

41 - WALSH S.D., and CLARK F. : Pregnancy in patients on long - term corticosteroid therapy - Scot. Med. J. (1967), 12, 9.

42 - WILKINS : Masculinization of female fetus due to use of orally given progestins - J.A.M.A. (1960), 5, 3 : 1028 - 1032.

43 - The Lancet - Dangers of iodides in pregnancy - June 13 - 1970 : 1273 - 1274.

44 - British Medical Journal : Stilboestrol and Cancer (1971), 5775 : 593 - 594.